

# Альтернативы гормональной терапии менопаузального синдрома

Г.Б. Дикке, ORCID: 0000-0001-9524-8962, galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22м

## Резюме

Золотым стандартом лечения женщин с менопаузальным синдромом (МС) является гормональная терапия, которая, однако, не во всех случаях может быть приемлемой, что определяет необходимость выбора других методов.

Эффективной альтернативой в лечении МС являются тканеселективные модуляторы эстрогенных рецепторов и фитоэстрогены, которые способствуют редукции как ранних (вегетативно-сосудистых и психоэмоциональных), так и средневременных и поздних (остеопороза) нарушений, в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и серотонина/норадреналина, оказывающих влияние лишь на вегетативно-сосудистые и психоэмоциональные симптомы, и бисфосфонатов, предотвращающих потерю минеральной плотности костей. Изофлавоны красного клевера в дозе 40 мг при приеме в течение 3 мес. приводят к редукции приливов у 47–85% пациенток, бессонницы – у 53%, тревоги и депрессии – у 76–81%, а также оказывают положительное действие на эндокринно-метаболические нарушения и минеральную плотность костей при продолжительном приеме. Показана безопасность их использования в течение 3 лет. Для облегчения симптомов МС могут быть также полезны контроль стресса на основе когнитивно-поведенческой терапии (положительное действие на психологические симптомы, стресс и депрессию) и клинический гипноз (снижение симптомов на 50%). Добавки с витаминами С, D, К и кальцием могут быть рекомендованы для поддержания здоровья костей, антиоксиданты (витамины С и Е) – для усиления эффектов фармакотерапии. Не получено доказательств пользы при вазомоторных симптомах от йоги, дыхательных упражнений, релаксации, растительных и гомеопатических средств, пищевых добавок.

Накопленные к настоящему времени сведения об эффективности и безопасности фитоэстрогенов (экстракт красного клевера) позволяют рекомендовать их в качестве альтернативы менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для лечения расстройств, ассоциированных с инволютивными изменениями женской репродуктивной системы в период пери- и постменопаузы.

**Ключевые слова:** менопауза, менопаузальный синдром, негормональные средства, фитоэстрогены, изофлавоны, гинестеин

**Для цитирования:** Дикке Г.Б. Альтернативы гормональной терапии менопаузального синдрома. *Медицинский совет.* 2021;(3):136–143. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-136-143.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Alternatives to hormone therapy for management of climacteric syndrome

Galina B. Dikke, ORCID: 0000-0001-9524-8962, galadikke@yandex.ru

Inozemtsev Academy of Medical Education; 22m, Moscow Ave., St Petersburg, 190013, Russia

## Abstract

The “gold” standard of treatment for women with menopausal syndrome (MS) is hormonal therapy, which, however, may not be acceptable in all cases, which determines the need to choose other methods.

Effective alternatives to the treatment of MS are tissue-selective modulators of estrogen receptors and phytoestrogens, which contribute to the reduction of both early (vegetative-vascular and psycho-emotional) and mid-term and late disorders (osteoporosis), in contrast to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin / norepinephrine, which affect only the vegetative-vascular and psychoemotional symptoms and bisphosphonates, which prevent the loss of bone mineral density. Isoflavones of red clover at a dose of 40 mg when taken for 3 months lead to a reduction in hot flashes in 47–85% of patients, insomnia in 53%, anxiety and depression in 76–81%, and also has a positive effect on endocrine-metabolic disorders and bone mineral density with prolonged use. Their use has been shown to be safe for 3 years. Controlling stress through cognitive behavioral therapy (positive effects on psychological symptoms, stress and depression) and clinical hypnosis (reducing symptoms by 50%) may be helpful in relieving MS symptoms. Supplements with vitamins C, D, K and calcium can be recommended to maintain healthy bones, antioxidants (vitamins C and E) – to enhance the effects of pharmacotherapy. There is no evidence of benefits for vasomotor symptoms of yoga, breathing exercises, relaxation, herbal and homeopathic remedies, nutritional supplements.

The information accumulated to date on the efficacy and safety of phytoestrogens (red clover extract) makes it possible to recommend them as an alternative to MHT for the treatment of disorders associated with involutive changes in the female reproductive system during the peri- and postmenopausal period.

**Keywords:** menopause, menopausal syndrome, non-hormonal agents, phytoestrogens, isoflavones, ginseng

## ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные клинические проявления периода пери- и постменопаузы, наступающие вследствие снижения эстроген-продуцирующей функции яичников и инволютивных изменений в организме женщин, описанные в зарубежных и отечественных клинических руководствах, как известно, делятся на три категории: ранние – вегетативно-сосудистые (приливы) и психоэмоциональные (нарушения сна/бессонница, лабильность настроения/депрессия, расстройства когнитивной функции), средневременные (генитоуринарный менопаузальный синдром) и поздние (эндокринно-метаболические нарушения и остеопороз) [1–3]. Для их лечения успешно используются препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ), содержащие натуральные эстрогены [1].

Однако МГТ не во всех ситуациях может быть приемлема, и отношение к ней потенциальных потребителей неоднозначно. Так, представляются интересными результаты двух исследований с общим числом участниц 5 764 (возраст 45–65 лет), выполненных в странах Западной Европы, которые показали, что 62% женщин не рассматривают для себя МГТ как вариант лечения, только 13% используют МГТ в период перименопаузы (ранняя/поздняя фаза), 64% из них прекращают прием МГТ, а 46% вообще не обращаются за медицинской помощью. Оказалось, что 77% женщин предпочитают использовать альтернативные методы лечения, прежде чем принимать МГТ [4, 5]. Кроме того, в исследовании G.D. Constantine et al. [5] продемонстрировано, что количество женщин, достигших удовлетворенности методом МГТ, составило 54,4% и не-МГТ – 46,4% ( $p = 0,32$ ), при этом облегчение симптомов отметили 62,4 и 45,6% ( $p = 0,03$ ) соответственно.

Таким образом, при неприемлемости МГТ (предпочтение альтернативных методов или отказ пациентки из-за беспокойства по поводу безопасности и побочных эффектов), а также в ситуациях, ограничивающих применение МГТ (наличие противопоказаний), недостаточной ее эффективности или необходимости купирования одного конкретного симптома представляются важными иные, кроме применения МГТ, пути воздействия на механизмы возникновения менопаузальных симптомов и способов достижения их редукции [6]. Кроме того, текущая ситуация с пандемией COVID-19 ограничивает возможность получения женщинами консультации врача по вопросам менопаузального синдрома (МС) и МГТ, на что обращает внимание Британское общество менопаузы<sup>1</sup>.

## АЛЬТЕРНАТИВЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время альтернативы МГТ классифицируют следующим образом [7]:

- изменение образа жизни (снижение веса, физические упражнения);
- нетрадиционная медицина – ряд методов лечения, таких как точечный массаж, акупунктура и гомеопатия;
- негормональное лечение – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и серотонина/норадреналина, габапентин, бисфосфонаты, селективные модуляторы рецепторов эстрогена;
- фитотерапия – использование растений или растительных экстрактов;
- фитоэстрогены – биологически активные вещества, обладающие эстрогеноподобным действием;
- дополнительная терапия – вмешательства, которые обычно используются наряду с МГТ.

### Изменение образа жизни и нетрадиционная медицина

По мнению специалистов Североамериканского общества по менопаузе, адекватная диета и физическая активность имеют положительные долгосрочные эффекты, но только в отношении сохранения минеральной плотности костей [8]. Могут быть полезны для облегчения симптомов МС контроль стресса на основе когнитивно-поведенческой терапии (влияния на приливы не отмечено, однако имеется положительное действие на психоэмоциональные симптомы, стресс и депрессию) [9] и клинический гипноз (снижение менопаузальных симптомов на 50%) [10]. Не рекомендуются в качестве лечения МС йога, дыхательные упражнения, релаксация, пищевые добавки и хиропрактические вмешательства [8].

### Негормональное лечение

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМЭР), такие как ралоксифен, базедоксифен и оспемифен, обладают способностью воспроизводить действие эстрогена на организм, не стимулируя рост эндометрия и не повышая риск рака, так как взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами (ЭР) как агонисты или антагонисты в зависимости от ткани-мишени. СМЭР имеют тот же результат, что и гормональная терапия в предотвращении потери костной массы и повышении уровня полезных липопротеинов, но не связаны со снижением симптомов МС, особенно приливов. Чтобы найти новый подход к ведению менопаузы, СМЭР были объединены с эстрогенами, создав таким образом тканеселективные модуляторы ЭР (тиболол) для достижения благо-

<sup>1</sup> British Menopause Society. *British Menopause Society further update on HRT supply shortages* (30 April 2020). Available at: [https://thebms.org.uk/2020/05/british-menopause-society-further-update-on-hrt-supply-shortages-30-april-2020/?utm\\_source=rss&utm\\_medium=rss&utm\\_campaign=british-menopause-society-further-update-on-hrt-supply-shortages-30-april-2020](https://thebms.org.uk/2020/05/british-menopause-society-further-update-on-hrt-supply-shortages-30-april-2020/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=british-menopause-society-further-update-on-hrt-supply-shortages-30-april-2020).

приятного клинического профиля на основе селективной активности компонентов. Тиболон эффективно нивелирует классические менопаузальные расстройства, очевидно, влияет на настроение и когнитивные функции, минеральную плотность костей и качество жизни, как и МГТ [11].

Изучение эффективности и безопасности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС – пароксетин и флуоксетин) и серотонина/норадреналина (венлафаксин) на основе нескольких метаанализов свидетельствует о снижении частоты и тяжести вазомоторных симптомов на 10–64% (диапазон обусловлен качеством исследований и выбранным препаратом), а также снижают депрессию, тревожность и улучшают сон [12]. Но только один препарат, пароксетин, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для этих целей [8]. Побочные эффекты, включающие тошноту, запор и сухость во рту, обычно не бывают серьезными и часто исчезают в течение первой недели. Отмечается, что для оценки рисков, пользы и дозы указанных лекарственных средств необходимы дополнительные плацебо-контролируемые исследования. Женщины с раком молочной железы в анамнезе, принимающие тамоксифен, должны избегать СИОЗС [12].

Центральный альфа-2-агонист клонидин и противоэпилептический препарат габапентин уменьшают приливы, но лишь незначительно эффективнее, чем плацебо и значительно неэффективнее, чем МГТ. Побочные эффекты (гипотензия, сонливость и головокружение) ограничивают их приемлемость [12].

Среди немногих негормональных препаратов, устраняющих различные формы вегетативных расстройств, привлекает внимание транквилизатор бензодиазепинового ряда – тофизопам, который оказывает влияние на основной неспецифический тормозной медиатор – гамма-аминомасляную кислоту, что и обуславливает широкий спектр влияний как на эмоциональную сферу (уменьшение тревоги, страха, напряжения), так и на вегетативные функции организма (вегетостабилизирующий эффект), при этом не вызывает сонливости. Частота приливов уже в течение 2 нед. приема препарата уменьшилась в 2 раза, лабильность настроения и нарушение сна – в 3 раза, отмечено значительное уменьшение не только частоты (с 53 до 13%), но и выраженности тревожно-депрессивного синдрома [13].

Азотсодержащие бисфосфонаты являются сильнодействующими ингибиторами резорбции остеокластов костей и первым выбором лекарств, которые продемонстрировали свою способность снижать риск переломов костей. Метаанализ 2019 г. показал снижение риска перелома позвонков после 10 лет терапии алендронатом по сравнению с применением в течение 5 лет (ОШ = 0,45; 95% ДИ: 0,24–0,85) и при 6-летнем лечении золедроновой кислотой по сравнению с 3-летней продолжительностью терапии (ОШ = 0,51; 95% ДИ: 0,26–0,95). Авторы также отметили, что при нормальной минеральной плотности костей после 3–5 лет лечения его можно прекра-

тить (ОШ = 1,13; 95% ДИ: 0,75–1,70 по сравнению с более длительным приемом), тогда как при низкой может быть полезно продолжение лечения [14].

### Фитотерапия

Не получено доказательств пользы при вазомоторных симптомах таких растительных средств, как льняное семя, женьшень, масло примулы вечерней, экстракт пыльцы, ревеня сибирский [7]. Наиболее изучен черный кохощ (*Cimicifuga racemosa*), однако в систематическом обзоре 16 РКИ (n = 2 027) не было найдено достаточных доказательств в поддержку его использования для редукции симптомов МС [15]. Комбинированные препараты (черный кохощ и зверобой) устраняют симптомы МС, но эффект их вариабелен [7]. Тройное слепое рандомизированное клиническое исследование продемонстрировало, что через два месяца после начала приема валерианы (капс. 530 мг перорально 2 р/день) средняя частота и выраженность приливов значительно снизились (p = 0,033) [16].

Имеются трудности при определении потенциала побочных эффектов и взаимодействия лекарств с травами. В настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности, чтобы рекомендовать использование лекарственных растений [8, 11, 15].

### Фитоэстрогены

К средствам растительного происхождения относят фитоэстрогены (ФЭ) – нестероидные соединения, обладающие эстрогеноподобным действием [17]. ФЭ были впервые обнаружены в 1926 г., а в 1992 г. описана связь между потреблением соевых продуктов (бобовых), богатых ФЭ, и снижением частоты приливов у женщин Восточной и Юго-Восточной Азии, где их потребление составляет около 20–50 мг/день, в то время как в Соединенных Штатах – 0,15–3, а в Европе – 0,49–0,66 [17]. В соевых бобах ФЭ содержатся в количестве 1,5 мг на 1 г сухого веса, однако позднее они были обнаружены в больших количествах в красном клевере (10–25 мг на 1 г сухого веса) [18].

Изофлавоны – наиболее изученная на сегодняшний день группа ФЭ, которые по своей структуре схожи с 17β-эстрадиолом и связываются с альфа- и бета-рецепторами эстрогенов с различной степенью специфического сродства [17]. Так, к альфа-ЭР, расположенным в матке, яичниках и молочных железах, ФЭ обладают низкой аффинностью (у генистеина она составляет 4%), и поэтому стимулирующее действие ФЭ на эти органы не сопровождается пролиферативной активностью. Кроме того, ФЭ ингибируют синтез и активность некоторых ферментов, участвующих в метаболизме эстрогена, в результате чего изменяются его биологические эффекты [19]. Наоборот, к бета-ЭР, которые в большом количестве расположены в гипоталамусе и лимбико-ретикулярном комплексе, ФЭ имеют большее сродство (87%), за счет чего их основное действие направлено на сосуды и нервную систему, так как они повышают уровни β-эндорфина и нейротензина и оказывают нормализующее действие на синтез и обмен серотонина, дофамина, норадреналина [19].

ФЭ также оказывают биологическое действие, не связываясь с ЭР, – активируют серотонинергические рецепторы и рецепторы инсулиноподобного фактора роста, связывают свободные радикалы, влияют на тирозинкиназы и действуют как внутриклеточный регулятор клеточного цикла и апоптоза. Эта способность ФЭ играет антиоксидантную, антипролиферативную, антимутагенную и ангиопротекторную роль и может улучшать здоровье и способствовать долголетию [20–22].

Защитное действие ФЭ на эстрогензависимые органы связано с еще одной особенностью их действия: они оказывают эстрогенподобное или слабое антиэстрогенное действие в зависимости от насыщенности организма эстрогенами, т. е. оказывают стимулирующее действие на ЭР при дефиците эндогенных гормонов либо конкурентно связываются с ЭР, блокируя более мощное влияние эстрадиола при его избытке [18].

Однако эффективность добавок ФЭ в отношении симптомов МС ранее подвергалась сомнению вследствие неоднозначных результатов исследований прошлых лет, на что обращали внимание эксперты Кокрановского сообщества в 2013 г., подчеркивая, что ряд факторов (состав, дозы, продолжительность приема), влияющих на ответ пациентов, не учитывался, а сами исследования были недостаточно мощными и не лишены систематических ошибок [23].

Систематический обзор 2015 г. (11 РКИ) показал, что изофлавоны экстракта красного клевера (ЭКК) способствуют уменьшению частоты и интенсивности приливов на 47–85% против оставшихся стабильными базовых показателей в группах плацебо. Сравнение ЭКК с препаратами МГТ продемонстрировало эффективность у 57 и 92% пациенток соответственно ( $p = 0,01$ ). Уменьшение ночной потливости наблюдалось с 96 до 30% в группе, принимавших ЭКК, против с 96 до 92% – плацебо ( $p < 0,05$ ) [21]. В одном из исследований частота этого симптома снизилась еще больше – на 73% [24].

Систематический обзор 2018 г., объединивший исследования 2013–2017 гг. (25 статей, в т. ч. 7 метаанализов, 14 рандомизированных, 2 когортных и 2 перекрестных исследования), позволил сделать окончательный вывод: фитоэстрогены, содержащие изофлавоны в дозе 30–50 мг, могут использоваться для купирования симптомов МС и улучшения качества жизни женщин в перименопаузальном периоде [25].

В дальнейшем в систематическом обзоре более поздних исследований, опубликованном в 2019 г., было показано, что из известных ФЭ наибольший эффект оказывают дайдзеин и генистеин [24]. Биохимические и фармакологические исследования доказали, что эффект комбинации изофлавонов ЭКК – биоканина А, формонетина, дайдзеина и генистеина (содержатся в капсулах феминала) – совпадает с действием эстрогена на женский организм в большей степени, чем комбинации изофлавонов сои (содержит дайдзеин, генистеин и глицитеин).

Кроме того, было обнаружено, что гликозиды изофлавонов, содержащиеся в БАД, вызывают слабый эстрогенный ответ клеток, а их биологически активные метаболиты – агликоны изофлавонов – существенно повышают

эффективность средств, их содержащих [17]. Адекватная доза агликонов генистеина, а именно не менее 30 мг/сут, т. е. вдвое превышающая пороговый уровень воздействия на ЭР, в комбинации с другими изофлавонами имеет важное значение для обеспечения желаемого эффекта [26].

Оценка эффективности средств, содержащих изофлавоны, для купирования приливов на основании 13 исследований с участием более 1 700 женщин выявила статистически значимую связь ( $p = 0,01$ ) между их исходной частотой и эффективностью лечения. У пациенток с частотой приливов в пять эпизодов в день эффект составил 46% с дальнейшим повышением эффективности примерно на 5% для каждого дополнительного эпизода прилива в день, что было выше, чем в группе плацебо [27].

О том, является ли вмешательство с использованием изофлавонов эффективным для облегчения вазомоторных симптомов, можно судить уже через 1–1,5 мес. лечения [27], максимальный эффект достигается через 3 мес., который стабилизируется на протяжении следующих 12 мес. при продолжении приема [28]. В течение месяца после прекращения лечения достигнутый эффект сохраняется [27].

Российскими учеными также изучалось клиническое действие комплекса ФЭ ЭКК в составе БАД феминала, содержащего 40 мг изофлавонов, у женщин с наличием менопаузальных симптомов средней степени тяжести в пери- и ранней постменопаузе (до 3 лет). Установлено, что уровни гонадотропных гормонов и эстрадиола ( $E_2$ ) в крови значимо не изменялись – напротив, у женщин, не принимавших феминал, концентрация  $E_2$  снижалась ( $p = 0,007$ ) [29]. Как указывалось ранее, патогенетической составляющей действия ЭКК является влияние на уровни серотонина и дофамина в плазме крови, которые к 3-му месяцу повышались с  $116,8 \pm 43,5$  до  $136,0 \pm 71,8$  нг/мл ( $p = 0,04$ ) и с  $0,063 \pm 0,02$  до  $0,088 \pm 0,03$  нг/мл ( $p = 0,002$ ) соответственно и оставались на достигнутом уровне к 12-му месяцу, в отличие от контроля, где эти изменения не были статистически значимыми [29].

Лечебное действие изофлавонов было показано также и в отношении других симптомов. Так, в одном РКИ отмечено значительное повышение эффективности сна, подтвержденное результатами полисомнографии: число женщин с умеренной или интенсивной бессонницей снизилось с 89,5 до 36,9%, тогда как в группе плацебо – с 94,7 и 63,2% соответственно [30].

Потребление средства с ЭКК в течение 3 мес. было связано со снижением тревожности на 76% и депрессии на 78,3% по шкале HADS и на 80,6% по шкале депрессии Zung против плацебо – на 21,7% [31]. В исследовании И.Ю. Ильиной и др. у пациенток с типичными проявлениями МС, применявших капсулы феминала, степень депрессии составила  $15,1 \pm 6,0$  баллов до лечения и  $3,2 \pm 3,4$  балла – после лечения против  $16,7 \pm 5,2$  и  $21,3 \pm 5,5$  баллов соответственно среди не получавших лечения. Степень тревожности снизилась с  $14,1 \pm 13,8$  до  $4,9 \pm 7,9$  против  $16,5 \pm 14,5$  и  $20,1 \pm 11,9$  баллов соответственно [32].



М. Lirovas et al. изучали влияние 40 мг изофлавонов на сексуальную функцию женщин по сравнению с плацебо. Было показано увеличение либидо на 18% против 5% соответственно (по шкале 0–100) через 3 мес. Индекс женской сексуальной функции (по опроснику FSFI) увеличился через 12 мес. с 18,8 до 22,5 баллов против снижения с 22,8 до 19,3 баллов соответственно ( $p < 0,05$  для обеих групп). На мочевые симптомы, такие как недержание мочи и дизурия, изофлавоны влияния не оказали. Общая удовлетворенность женщин лечением составила 87,3% против 29,8% соответственно ( $p < 0,05$ ) [31].

Имеются данные о пользе ФЭ при явлениях уrogenитальной атрофии: применение 40 мг ЭКК внутрь в течение 8 нед. привело к увеличению индекса созревания эпителия влагалища (снижение количества парабазальных и увеличение поверхностных клеток), на что обращают внимание эксперты Международного общества по менопаузе [33].

Аналогичный режим приема продемонстрировал значительное улучшение по сравнению с исходными значениями средней оценки качества жизни, а также вазомоторного, психосоциального и физического доменов по опроснику Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire [34].

В 2018 г. в метаанализе были представлены результаты исследований о положительном влиянии ЭКК при приеме в течение 3 мес. на обменно-эндокринные функции организма у женщин в постменопаузе [35]. Уровень триглицеридов снижался на 9–10% (средневзвешенная разница 10,2 мг/дл), показано увеличение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 21% (средневзвешенная разница 1,6 мг/дл) и снижение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина у женщин с избыточным весом (на 12,3 мг/дл и 10,6 мг/дл соответственно). Не выявлено существенного влияния ЭКК на резистентность к инсулину и массу тела даже при употреблении в более высоких дозах (80 мг) в течение года [36].

Результаты метаанализа демонстрируют, что потребление ФЭ (40 мг ЭКК) в течение 12 мес. приводит к ослаблению потери минеральной плотности костной ткани до 5%, и этот благоприятный эффект наблюдался даже в низких дозах и по крайней мере в течение 3 нед. приема ФЭ [37].

Важным представляется метаанализ побочных эффектов, выполненный на основании 174 РКИ при сравнении результатов лечения с использованием ФЭ, плацебо или без лечения. Статистически значимыми оказались отличия только в частоте желудочно-кишечных расстройств (отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% ДИ: 1,1–1,5;  $p = 0,003$ ). Со стороны органов репродуктивной, нервной систем и опорно-двигательного аппарата, а также неспецифические побочные эффекты статистически значимо не различались между группами. Общая частота побочных эффектов составила 36,7 и 38% соответственно (ОШ = 1,01; 95% ДИ: 0,95–1,08;  $p = 0,2$ ) [38].

Получены также данные о долговременной безопасности использования ФЭ на примере 54 мг/сут генистеина в течение 3 лет в двойном слепом РКИ с участием 389 жен-

щин в постменопаузе. Не было отмечено влияния на маммографическую плотность молочной железы, наблюдалось снижение толщины эндометрия (с 2,3 до 1,9 мм соответственно,  $p < 0,001$ ), а также отсутствовали существенные изменения в параметрах общей безопасности (показателей гемоглобина, гемостаза крови, белкового обмена, ферментов печени и поджелудочной железы). Не было пациентов, которые прекратили бы терапию из-за побочных эффектов [39].

Показаны механизмы, свидетельствующие о том, что раннее воздействие генистеина может влиять даже на профилактику рака различных локализаций, в т. ч. молочной железы [40].

Таким образом, на сегодняшний день рекомендуется принимать 40 мг/сут изофлавонов красного клевера (капсулы феминала) от 3–6 до 12 месяцев. Показаниями к применению являются менопаузальные проявления у женщин, находящихся в периоде до и во время менопаузы. Возможна длительная терапия до 2–3 лет при длительном течении ранних, средневременных и/или высоком риске поздневременных нарушений. В отличие от препаратов МГТ допустимо применение ФЭ у женщин с раком молочной железы в анамнезе.

### Дополнительная терапия

В краткосрочных исследованиях не получено доказательств пользы при вазомоторных симптомах витаминов E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, омега-3, магния, гомеопатических средств<sup>2</sup> [41].

Добавки с витаминами C, D, K и кальцием могут быть рекомендованы для поддержания здоровья костей. Более низкие концентрации фолиевой кислоты, витаминов B<sub>12</sub> и B<sub>6</sub> связаны с низкой минеральной плотностью костей, учащением заболеваний сосудистой системы, нарушениями работы мозга, в связи с чем рекомендована оценка их содержания у женщин в период менопаузы [42].

Окислительный стресс является неотъемлемой частью процесса старения и результатом чрезмерного производства свободных радикалов, таких как активные формы кислорода (АФК), которые подавляют механизмы антиоксидантной защиты организма, и связан с повышенным риском остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также с большей частотой вазомоторных симптомов. Употребление продуктов, богатых антиоксидантами, а также витаминов C и E может быть полезным для усиления положительных эффектов фармакотерапии для пациентов в постменопаузе [43].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени сведения об эффективности и безопасности негормональных средств лечения МС свидетельствуют о комплексном действии тканеселективных модуляторов эстрогенных рецепторов и ФЭ как на ранние, так и на средневремен-

<sup>2</sup> Australasian Menopause Society. *Complementary and Herbal Therapies for Hot Flashes*. Available at: <https://www.menopause.org.au/hp/information-sheets/734-complementary-and-herbal-therapies-for-hot-flashes>.

ные и поздние нарушения, в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и серотонина/норадреналина, оказывающих влияние лишь на вегетативно-сосудистые и психоэмоциональные симптомы, и бисфосфонатов, предотвращающих потерю минеральной плотности костей. Фитоэстрогены, в частности препараты на основе экстракта красного клевера,

позволяют рекомендовать их в качестве альтернативы МГТ для лечения расстройств, ассоциированных с инволютивными изменениями женской репродуктивной системы в период пери- и постменопаузы.



Поступила / Received 02.03.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 16.03.2021  
Принята в печать / Accepted 16.03.2021

## Список литературы

- Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497–515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юреньева С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 45 с. Режим доступа: [http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza\\_i\\_klimaktericheskoe\\_sostoyanie\\_u\\_zhenshiny.pdf](http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshiny.pdf).
- Marlatt K.L., Beyl R.A., Redman L.M. A Qualitative Assessment of Health Behaviors and Experiences during Menopause: A Cross-Sectional, Observational Study. *Maturitas.* 2018;116:36–42. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.07.014.
- Constantine G.D., Graham S., Clerinx C., Bernick B.A., Krassan S., Mirkin S., Currie H. Behaviours and Attitudes Influencing Treatment Decisions for Menopausal Symptoms in Five European Countries. *Post Reprod Health.* 2016;22(3):112–122. doi: 10.1177/2053369116632439.
- Fait T. Menopause Hormone Therapy: Latest Developments and Clinical Practice. *Drugs Context.* 2019;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551.
- Kutlesic R.M., Popovic J., Stefanovic M., Vukomanovic P., Lukic B., Lilic G. Alternatives of Menopausal Hormone Therapy. *Med Pregl.* 2016;69(5–6): 177–182. doi: 10.2298/mpns1606177k.
- Nonhormonal Management of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms: 2015 Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(11):1155–1172; quiz 1173–1174. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
- Ayers B., Smith M., Hellier J., Mann E., Hunter M.S. Effectiveness of Group and Self-Help Cognitive Behavior Therapy in Reducing Problematic Menopausal Hot Flashes and Night Sweats (MENOS 2): A Randomized Controlled Trial. *Menopause.* 2012;19(7):749–759. doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835.
- Johnson A., Roberts L., Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med.* 2019;24:2515690X19829380. doi: 10.1177/2515690X19829380.
- Gambacciani M. Selective Estrogen Modulators in Menopause. *Minerva Ginecol.* 2013;65(6):621–630. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-obstetrics-gynecology/article.php?cod=R09Y2013N06A0621>.
- Magraith K., Stuckey B. Making Choices at Menopause. *Aust J Gen Pract.* 2019;48(7):457–462. doi: 10.31128/AGP-02-19-4851.
- Дикке Г.Б. Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения – ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;(1):57–64. [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Menopauzalnyy\\_sindrom\\_simptomy\\_i\\_mehanizm\\_ih\\_vozniknoveniya\\_klyuch\\_k\\_ponimaniyu\\_alyternativ\\_patogeneticheskogo\\_lecheniya/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Menopauzalnyy_sindrom_simptomy_i_mehanizm_ih_vozniknoveniya_klyuch_k_ponimaniyu_alyternativ_patogeneticheskogo_lecheniya/)
- Nayak S., Greenspan S.L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Bisphosphonate Drug Holidays on Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture Risk. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):705–720. doi: 10.1007/s00198-018-4791-3.
- Leach M.J., Moore V. Black Cohosh (*Cimicifuga* spp.) for Menopausal Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):CD007244. doi: 10.1002/14651858.CD007244.pub2.
- Jenabi E., Shobeiri F., Hazavehei S.M.M., Roshanaei G. The Effect of Valerian on the Severity and Frequency of Hot Flashes: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial. *Women Health.* 2018;58(3):297–304. doi: 10.1080/03630242.2017.1296058.
- Nikolic I.L., Savić-Gajić I.M., Tačić A.D., Savić I.M. Classification and Biological Activity of Phytoestrogens: A Review. *Adv Tech.* 2017;6(2): 96–106. doi: <http://doi.org/10.5937/savteh1702096n>.
- Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules.* 2019;24(6):1076. doi: 10.3390/molecules24061076.
- Кузнецова И.В. Эффективность и безопасность генистеина в лечении вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе (обзор исследований). *Гинекология.* 2013;15(3):4–9. Режим доступа: <https://medi.ru/info/6772/>.
- Yoon G.A., Park S. Antioxidant Action of Soy Isoflavones on Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Exercised Rats. *Nutr Res Pract.* 2014;8(6):618–124. doi: 10.4162/nrp.2014.8.6.618.
- Rietjens I.M.C.M., Louisse J., Beekmann K. The Potential Health Effects of Dietary Phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1263–1280. doi: 10.1111/bph.13622.
- Rietjens I.M., Sotoca A.M., Vervoort J., Louisse J. Mechanisms Underlying the Dualistic Mode of Action of Major Soy Isoflavones in Relation to Cell Proliferation and Cancer Risks. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(1):100–113. doi: 10.1002/mnfr.201200439.
- Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J., Brown J. Phytoestrogens for Menopausal Vasomotor Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001395. doi: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
- Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of Phytoestrogens for Menopausal Symptoms: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Climacteric.* 2015;18(2):260–269. doi: 10.3109/13697137.2014.966241.
- Keshavarz Z., Golezar S., Hajifoghah M., Alizadeh S. The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review. *J Isfahan Med Sch.* 2018;36(477):446–459. doi: 10.22122/jims.v36i477.9503.
- Col N.F., Guthrie J.R., Politi M., Dennerstein L. Duration of Vasomotor Symptoms in Middle-Aged Women: A Longitudinal Study. *Menopause.* 2009;16(3):453–457. doi: 10.1097/gme.0b013e31818d414e.
- Teekachunhatean S., Mattawanon N., Khunamornpong S. Short-Term Isoflavone Intervention in the Treatment of Severe Vasomotor Symptoms after Surgical Menopause: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:962740. doi: 10.1155/2015/962740.
- Geller S.E., Shulman L.P., van Breemen R.B., Banuvar S., Zhou Y., Epstein G. et al. Safety and Efficacy of Black Cohosh and Red Clover for the Management of Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Menopause.* 2009;16(6):1156–1166. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ace49b.
- Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Левкович Е.А., Орлова С.А., Григорьева Д.В. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;13(5):58–62. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/031726-61222013513>.
- Hachul H., Brandão L.C., D'Almeida V., Bittencourt L.R., Baracat E.C., Tufik S. Isoflavones Decrease Insomnia in Postmenopausal Women. *Menopause.* 2011;18(2):178–184. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ecf9b9.
- Lipovac M., Chedraui P., Gruenhut C., Gocan A., Stammer M., Imhof M. Improvement of Postmenopausal Depressive and Anxiety Symptoms after Treatment with Isoflavones Derived from Red Clover Extracts. *Maturitas.* 2010;65(3):258–261. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.014.
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Альтернативные методы лечения климактерического синдрома. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;(1):8–12. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnye\\_metody\\_lecheniya\\_klimaktericheskogo\\_sindroma/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnye_metody_lecheniya_klimaktericheskogo_sindroma/).
- Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the Management of Postmenopausal Vaginal Atrophy. *Climacteric.* 2010;13(6):509–522. doi: 10.3109/13697137.2010.522875.
- Ehsanpour S., Salehi K., Zolfaghari B., Bakhtiari S. The Effects of Red Clover on Quality of Life in Post-Menopausal Women. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2012;17(1):34–40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590693/>.
- Luis A., Domingues F., Pereira L. Effects of Red Clover on Perimenopausal and Postmenopausal Women's Blood Lipid Profile: A Meta-Analysis. *Climacteric.* 2018;21(5):446–453. doi: 10.1080/13697137.2018.1501673.
- Lee C.C., Bloem C.J., Kasa-Vubu J.Z., Liang L.J. Effect of Oral Phytoestrogen on Androgenicity and Insulin Sensitivity in Postmenopausal Women. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(4):315–319. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01532.x.

## References

- Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497–515. doi: 10.1016/j.ec.2015.05.001.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168. doi: 10.1210/jc.2011.3362.
- Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. *Menopause and Climacteric State in Women: A Clinical Guidelines.* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 45 p. (In Russ.) Available at: [http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza\\_i\\_klimaktericheskoe\\_sostoyanie\\_u\\_zhenshhiny.pdf](http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshhiny.pdf).
- Marlatt K.L., Beyl R.A., Redman L.M. A Qualitative Assessment of Health Behaviors and Experiences during Menopause: A Cross-Sectional, Observational Study. *Maturitas.* 2018;116:36–42. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.07.014.
- Constantine G.D., Graham S., Clerinx C., Bernick B.A., Krassan M., Mirkin S., Currie H. Behaviours and Attitudes Influencing Treatment Decisions for Menopausal Symptoms in Five European Countries. *Post Reprod Health.* 2016;22(3):112–122. doi: 10.1177/2053369116632439.
- Fait T. Menopause Hormone Therapy: Latest Developments and Clinical Practice. *Drugs Context.* 2019;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551.
- Kutlesic R.M., Popovic J., Stefanovic M., Vukomanovic P., Lukic B., Lilic G. Alternatives of Menopausal Hormone Therapy. *Med Pregl.* 2016;69(5–6):177–182. doi: 10.2298/mpnrs1606177k.
- Nonhormonal Management of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms: 2015 Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(11):1155–1172; quiz 1173–1174. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
- Ayers B., Smith M., Hellier J., Mann E., Hunter M.S. Effectiveness of Group and Self-Help Cognitive Behavior Therapy in Reducing Problematic Menopausal Hot Flashes and Night Sweats (MENOS 2): A Randomized Controlled Trial. *Menopause.* 2012;19(7):749–759. doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835.
- Johnson A., Roberts L., Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med.* 2019;24:2515690X19829380. doi: 10.1177/2515690X19829380.
- Gambacciani M. Selective Estrogen Modulators in Menopause. *Minerva Ginecol.* 2013;65(6):621–630. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-obstetrics-gynecology/article.php?cod=R09Y2013N06A0621>.
- Magraith K., Stuckey B. Making Choices at Menopause. *Aust J Gen Pract.* 2019;48(7):457–462. doi: 10.31128/AJGP-02-19-4851.
- Dikke G.B. Menopausal Syndrome: Associated Symptoms and Their Mechanisms Are the Keys to Comprehend Alternative Pathogenic Treatment. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;(1):57–64. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Menopauzalnyy\\_sindrom\\_symptomy\\_i\\_mehanizm\\_ih\\_vozniknoveniya\\_klyuch\\_k\\_ponimaniyu\\_alyativnativ\\_patogeneticheskogo\\_lecheniya/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Menopauzalnyy_sindrom_symptomy_i_mehanizm_ih_vozniknoveniya_klyuch_k_ponimaniyu_alyativnativ_patogeneticheskogo_lecheniya/).
- Nayak S., Greenspan S.L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Bisphosphonate Drug Holidays on Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture Risk. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):705–720. doi: 10.1007/s00198-018-4791-3.
- Leach M.J., Moore V. Black Cohosh (*Cimicifuga* spp.) for Menopausal Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):CD007244. doi: 10.1002/14651858.CD007244.pub2.
- Jenabi E., Shobeiri F., Hazevehei S.M.M., Roshanaei G. The Effect of Valerian on the Severity and Frequency of Hot Flashes: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial. *Women Health.* 2018;58(3):297–304. doi: 10.1080/03630242.2017.1296058.
- Nikolic I.L., Savić-Gajić I.M., Tačić A.D., Savić I.M. Classification and Biological Activity of Phytoestrogens: A Review. *Adv Tech.* 2017;6(2):96–106. doi: <http://doi.org/10.5937/savteh1702096n>.
- Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules.* 2019;24(6):1076. doi: 10.3390/molecules24061076.
- Kuznetsova I.V. Efficacy and Safety of Genistein in the Treatment of Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women (Research Review). *Gynecology.* 2013;15(3):4–9. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6772/>.
- Pabich M., Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients.* 2019;11(7):1660. doi: 10.3390/nu11071660.
- De Francis P., Colacurci N., Riemma G., Conte A., Pittana E., Guida M., Schiattarella A. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):544. doi: 10.3390/medicina55090544.
- Milart P., Woźniakowska E., Wrona W. Selected Vitamins and Quality of Life in Menopausal Women. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(4):175–179. doi: 10.5114/pm.2018.81742.
- Doshi S.B., Agarwal A. The Role of Oxidative Stress in Menopause. *J Midlife Health.* 2013 Jul;4(3):140–146. doi: 10.4103/0976-7800.118990.
- Yoon G.A., Park S. Antioxidant Action of Soy Isoflavones on Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Exercised Rats. *Nutr Res Pract.* 2014;8(6):618–124. doi: 10.4162/nrp.2014.8.6.618.
- Rietjens I.M.C.M., Louisse J., Beekmann K. The Potential Health Effects of Dietary Phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1263–1280. doi: 10.1111/bph.13622.
- Rietjens I.M., Sotoca A.M., Vervoort J., Louisse J. Mechanisms Underlying the Dualistic Mode of Action of Major Soy Isoflavones in Relation to Cell Proliferation and Cancer Risks. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(1):100–113. doi: 10.1002/mnfr.201200439.
- Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J., Brown J. Phytoestrogens for Menopausal Vasomotor Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001395. doi: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
- Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of Phytoestrogens for Menopausal Symptoms: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Climacteric.* 2015;18(2):260–269. doi: 10.3109/13697137.2014.966241.
- Keshavarz Z., Golezar S., Hajifoghaha M., Alizadeh S. The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review. *J Isfahan Med Sch.* 2018;36(477):446–459. doi: 10.22122/jims.v36i477.9503.
- Col N.F., Guthrie J.R., Politi M., Dennerstein L. Duration of Vasomotor Symptoms in Middle-Aged Women: A Longitudinal Study. *Menopause.* 2009;16(3):453–457. doi: 10.1097/gme.0b013e31818d414e.
- Teekachunhatean S., Mattawanon N., Khunamornpong S. Short-Term Isoflavone Intervention in the Treatment of Severe Vasomotor Symptoms after Surgical Menopause: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:962740. doi: 10.1155/2015/962740.
- Geller S.E., Shulman L.P., van Breemen R.B., Banuvar S., Zhou Y., Epstein G. et al. Safety and Efficacy of Black Cohosh and Red Clover for the Management of Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Menopause.* 2009;16(6):1156–1166. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ace49b.
- Balan V.E., Rafalian I.V., Levkovich E.A., Orlova S.A., Grigor'eva D.V. Specific Features of Long-Term Use of Phytoestrogens to Treat Patients with Climacteric Syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013;13(5):58–62. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/031726-61222013513>.
- Hachul H., Brandão L.C., D'Almeida V., Bittencourt L.R., Baracat E.C., Tufik S. Isoflavones Decrease Insomnia in Postmenopause. *Menopause.* 2011;18(2):178–184. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ecf9b9.
- Lipovac M., Chedraui P., Gruenhut C., Gocan A., Stammer M., Imhof M. Improvement of Postmenopausal Depressive and Anxiety Symptoms after Treatment with Isoflavones Derived from Red Clover Extracts. *Maturitas.* 2010;65(3):258–261. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.014.
- Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M. Alternative Methods of Treatment of Menopausal Syndrome. *RMZH. Mat' i ditya = RMJ. Mother and child.* 2018;(1):8–12. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyativnativnye\\_metody\\_lecheniya\\_klimaktericheskogo\\_sindroma/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyativnativnye_metody_lecheniya_klimaktericheskogo_sindroma/).
- Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the Management of Postmenopausal Vaginal Atrophy. *Climacteric.* 2010;13(6):509–522. doi: 10.3109/13697137.2010.522875.
- Ehsanpour S., Salehi K., Zolfaghari B., Bakhtiari S. The Effects of Red Clover on Quality of Life in Post-Menopausal Women. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2012;17(1):34–40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590693/>.
- Luis A., Domingues F., Pereira L. Effects of Red Clover on Perimenopausal and Postmenopausal Women's Blood Lipid Profile: A Meta-Analysis. *Climacteric.* 2018;21(5):446–453. doi: 10.1080/13697137.2018.1501673.
- Lee C.C., Bloem C.J., Kasa-Vubu J.Z., Liang L.J. Effect of Oral Phytoestrogen on Androgenicity and Insulin Sensitivity in Postmenopausal Women. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(4):315–319. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01532.x.

37. Salari Sharif P., Nikfar S., Abdollahi M. Prevention of Bone Resorption by Intake of Phytoestrogens in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Age (Dordt)*. 2011;33(3):421–431. doi: 10.1007/s11357-010-9180-6.
38. Tempfer C.B., Froese G., Heinze G., Bentz E.K., Hefler L.A., Huber J.C. Side Effects of Phytoestrogens: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Med*. 2009;122(10):939–946.e9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.04.018.
39. Marini H., Bitto A., Altavilla D., Burnett B.P., Polito F., Di Stefano V. et al. Breast Safety and Efficacy of Genistein Aglycone for Postmenopausal Bone Loss: A Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4787–4796. doi: 10.1210/jc.2008-1087.
40. Pabich M., Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients*. 2019;11(7):1660. doi: 10.3390/nu11071660.
41. De Franciscis P., Colacurci N., Riemma G., Conte A., Pittana E., Guida M., Schiattarella A. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):544. doi: 10.3390/medicina55090544.
42. Milart P., Woźniakowska E., Wrona W. Selected Vitamins and Quality of Life in Menopausal Women. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):175–179. doi: 10.5114/pm.2018.81742.
43. Doshi S.B., Agarwal A. The Role of Oxidative Stress in Menopause. *J Midlife Health*. 2013 Jul;4(3):140–146. doi: 10.4103/0976-7800.118990.

#### Информация об авторе:

**Дикке Галина Борисовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22м; galadikke@yandex.ru

#### Information about the author:

**Galina B. Dikke**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, Inozemtsev Academy of Medical Education; 22m, Moscow Ave, St Petersburg, 190013, Russia; galadikke@yandex.ru